

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию
Пономарева Валерия Александровича

«Скрытые источники электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01 – Физиология

Актуальность темы.

Диссертационная работа Пономарева Валерия Александровича посвящена одной из самых актуальных проблем современной нейронауки, имеющей большое теоретическое и практическое значение, связанной с совершенствованием неинвазивных исследований мозга человека. Как известно при очень хорошем временном разрешении электроэнцефалография имеет серьезные проблемы с локализацией источников сигналов, регистрируемых в виде ЭЭГ и вызванных потенциалов мозга. Найти способ выделения сигналов отдельных источников из их смеси, таким образом, означает резко повысить эффективность исследований, не говоря уже об огромном значении решения этой задачи для клинической практики. Вообще-то решение обратной задачи, которая состоит в восстановлении распределения активности источников сигналов в головном мозге по определению некорректно, поскольку любая поверхностная запись может объясняться бесконечным числом различных конфигураций внутренних источников. Этот, казалось бы, обескураживающий факт, тем не менее, не смог остановить энергичные попытки научной мысли найти подходы к решению данной проблемы. В результате возникло целое математическое направление, посвященное способам решения некорректно поставленных задач. В частности введение понятия «регуляризация» наглядно формализовало решение некорректных проблем (Тихонов, 1963). Математическим решением этих задач является добавление в модель необходимых дополнительных данных, которые можно получить из знаний в конкретной области науки для дополнения теоретической модели. Весьма интересным стало использование для регуляризации байесовского подхода и вариационных байесовских методов, позволяющее оценить параметры распределения токовых источников из самих данных. Рецензируемая работа как раз и посвящена разработке способов выделения сигналов отдельных источников, что делает ее чрезвычайно актуальной.

Научная новизна.

Автор впервые детально изучил возможность использования групповых моделей скрытых источников ЭЭГ и вызванных потенциалов мозга для исследования мозговых механизмов психических процессов. В работе были получены экспериментальные данные о механизмах смешивания сигналов от мозговых источников ЭЭГ и ПСС (потенциалы,

связанные с событиями), позволившие прийти к выводу, что групповые модели являются адекватным приближением для описания этих биоэлектрических процессов. Автором создан алгоритм оценки топографий скрытых источников потенциалов связанных с событиями, а также, был разработан Байесовский информационный критерий для выбора оптимальной модели скрытых источников ПСС.

Теоретическое и практическое значение

В работе созданы универсальные подходы и алгоритмы, пригодные для решения широкого круга задач в исследованиях механизмов мозга с помощью электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии. Автором разработано программное обеспечение WinEEG, предназначенное для сбора и анализа ЭЭГ и ПСС, которое работает совместно с цифровыми электроэнцефалографами «Мицар-ЭЭГ-201» и «Мицар-ЭЭГ-202», и доступно для широкого использования.

Модели скрытых источников ЭЭГ и ПСС, разработанные и примененные в данном исследовании могут быть использованы для изучения механизмов мозга с применением электроэнцефалографии и магнитоэнцефалографии, а также для клинических исследований.

Полученные в работе экспериментальные данные о свойствах динамики биоэлектрической активности в условиях GO/NOGO парадигмы важны для понимания механизмов психической деятельности и создают предпосылки для разработки новых подходов к диагностике и лечению тяжелых заболеваний центральной нервной системы.

Результаты, представленные в диссертации, получены непосредственно автором, который проанализировал научную литературу по изучаемому вопросу, разработал план научного исследования, разработал программное обеспечение для сбора и анализа данных, выполнил анализ данных, их статистическую обработку и оформление полученных результатов. Диссертация соответствует специальности 03.03.01 – Физиология.

Содержание диссертации.

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, изложения методики исследования, результатов эксперимента, обсуждения заключения и выводов. Диссертация изложена на 676 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 90 рисунками и 29 таблицами. Список литературы включает 2334 работы.

Во введении имеется вполне обоснованная и хорошо аргументированная постановка задачи исследования, приведена общая характеристика работы.

Обзор литературы посвящен целому ряду фундаментальных проблем современной нейрофизиологии. Практически развернута вся история изучения таких вопросов как природа ритмогенеза, исследований механизмов генерации потенциалов связанных с событиями. Подробно рассмотрены основные ритмы ЭЭГ и их возможные источники. Обширные

сведения приводятся по потенциалам, связанным с событиями, практически охвачены все сенсорные модальности и наиболее значимые потенциалы и их компоненты, представляющие интерес в связи с исследованиями механизмов когнитивных процессов. Особое внимание уделяется рассмотрению методов анализа и выделения компонент потенциалов. Наконец, одной из самых важных теоретических проблем, рассмотренных в литературном обзоре, является обсуждение современного состояния проблемы локализации источников ЭЭГ и вызванных потенциалов головного мозга человека.

Методы исследования описаны достаточно подробно, абсолютно адекватны поставленным задачам, работа выполнена на высоком методическом уровне. Отметим, что важнейшая особенность рецензируемой работы заключается в том, что автор практически создал и разработал новые методы для оценки сигналов скрытых источников ЭЭГ и ПСС.

Приводится огромный по размерам экспериментальный материал, в некоторых экспериментах число испытуемых в группе превышает несколько сотен человек (484 человека), что является совершенно необычным для подавляющего большинства исследований ПСС мозга человека и свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов.

Исследованы свойства топографий скрытых источников ЭЭГ в групповых моделях. В большинстве моделей gICA топографии источников имеют единственный доминирующий локальный максимум, расположенный вблизи от одного из электродов. Большинство моделей gICA имеют либо топографии, симметричные относительно срединной линии мозга, либо образуют симметричные пары топографий, хотя каждая из них несимметрична. Перечисленные свойства топографий источников характерны для большинства моделей gICA, независимо от состояния человека или вида выполняемой им деятельности. Автор полагает, что несимметричные модели gICA соответствуют случаям, когда число источников больше числа электродов, а появление антисимметричных и непарных несимметричных топографий является побочным эффектом обработки.

Обнаружено, что влияние шумов усилителей и вариабельности индивидуальной мощности ЭЭГ на форму топографий источников в моделях gICA было пренебрежимо мало. В тоже время артефакты, связанные с морганием глаз, значительно искажают топографии с максимумами вблизи лобных и центральных электродов. Коррекция артефактов морганий также заметно влияет на форму топографий. Отмечается, что при исключении миографических артефактов число источников с пространственно широко распределенными топографиями увеличивается. Автор приходит к выводу, что при наличии достаточно большого объема данных можно получить оценки матриц смешивания и сигналов для моделей gICA с высокой надежностью. В соответствии с этими моделями, ЭЭГ может рассматриваться как суперпозиция слабо коррелированных сигналов от источников двух типов: локализованных в коре больших полушарий вблизи соответствующих регистрирующих электродов, либо находящихся в

глубоких структурах мозга и генерирующих составляющую ЭЭГ, сильно коррелированную в пределах головы.

Сравнение индивидуальных и групповых моделей gICA и iICA показало, что можно принять предположение о том, что матрицы смешивания у различных испытуемых являются идентичными.

Особенно интересные результаты получены при исследовании спектров мощности ЭЭГ у здоровых испытуемых и пациентов с СНВГ (синдром нарушения внимания с гиперактивностью). Известно, что спектральная плотность исходной ЭЭГ в состояниях ГО(глаза открыты) и ГЗ (глаза закрыты) у здоровых испытуемых и пациентов с СНВГ отличается слабо. Автор обнаружил, что для CSD (плотность источников тока) и сигналов источников в модели gICA, статистическая значимость различий спектральной плотности была значительно выше, на основании чего приходит к выводу, что у пациентов с СНВГ, прежде всего, понижен уровень «локальной» составляющей электрической активности коры головного мозга. Это наглядно демонстрирует перспективность разработанных подходов и их преимущество перед традиционными методами анализа ЭЭГ и вызванных потенциалов. Обнаруженные отличия для ряда конкретных источников, свидетельствующие о снижении активности этих зон у пациентов с СНВГ могут быть использованы для диагностики и дальнейшего изучения природы этого заболевания.

В работе тщательно проанализировано влияние на итоговые результаты таких этапов предварительной обработки ЭЭГ как удаление артефактов, связанных с движениями глаз, электромиографическими помехами. Выявлены очень важные изменения, связанные с выбором референтного электрода. Так на рис.50-52 (стр. 329-332) показано, что при преобразовании ПСС в GO/NOGO тесте к среднему референту ранние компоненты становятся более выраженными по сравнению с ПСС, полученными при объединенном ушном референте. При этом поразительно резко уменьшается величина поздних компонент в большом числе отведений, более того, для некоторых электродов, таких как F7, F8, T3 и T4 наблюдается изменение полярности. Более того, выбор референта влияет, как показывает дальнейший анализ на такой важный параметр как оптимальное число источников в модели M opt.(стр.341)

В связи с этим хотелось бы узнать мнение автора о природе этого явления, насколько оно выражено для различных разновидностей ПСС, может быть можно сформулировать какие-то рекомендации по выбору референтного электрода на основе анализа его данных, например при изучении поздних компонентов ПСС.

Безусловный интерес представляет та часть работы, в которой анализируются скрытые источники ПСС. Автор смог применить отдельный анализ изменения мощности источников сигналов в ходе развития ответов на различные стимулы. Это позволяет создать принципиально новый подход к анализу событий в ходе генерации ПСС. Одним из самых интересных выводов, к которому приходит автор, является заключение о том, что при

преобразовании электрических потенциалов, регистрируемых на поверхности головы, в сигналы скрытых источников ЭЭГ, особенности формы ПСС с одной стороны приблизительно сохраняются, а с другой стороны в ряде случаев появляется возможность выявить особенности сигналов, которые слабо выражены, или вообще скрыты и, как следствие, не наблюдаются в исходных ПСС. По сути дела в этом заключении сформулирована перспектива развития данного направления для анализа ЭЭГ и ПСС мозга человека.

Обсуждение в целом проведено корректно, выводы обоснованы и не вызывают сомнений. Однако по работе имеются отдельные замечания, а также вопросы, по которым хотелось бы получить разъяснения.

Вопросы и замечания.

Замечания касаются в основном незначительных погрешностей и ошибок, которые во многом связаны с большим объемом диссертации (676 стр.)

- Так на стр.13 автор противоречит сам себе, сначала утверждая, что электроэнцефалография имеет хорошее временное разрешение и позволяет оценить динамику мозговых процессов с миллисекундной точностью, а буквально через предложение пишет, что оценка динамики мозговых процессов выполняется с большой погрешностью.
- В методике, при описании параметров стимуляции не указаны фронты звуковых стимулов.
- На стр.243 в подписи к рисунку перепутаны обозначения ГЗ и ГО «Рис. 4. Спектры мощности ЭЭГ, усредненные по группе испытуемых. Линии черного цвета – «ГЗ», синего – «ГО» и красного – GO/NOGO тест.»
- Стр.331 наверное не стоит называть N1 и P2 компоненты ранними - «ранние сенсорные компоненты P1, N1 и P2, характерные для зрительных ПСС,» .
- На стр.281-282 не совсем понятный пассаж «Различия показателей ρ также не превосходило двух среднеквадратичных отклонений во всех случаях, когда обучающая и тестовая выборки не совпадали. Но если обучающая и тестовая выборки не совпадали, то величина ρ была меньше.»
- Стр. 245 «В то же время, эти результаты исследований не гарантируют того, что каждый непосредственно нерегистрируемый сигнал $s(t)$ от скрытого источника будет также иметь ненормальную плотность распределения.». Здесь наверное требуется разъяснение понятия, что значит «непосредственно нерегистрируемый»?
- Стр 287 «При закрытых глазах величина спектральной плотности исходной ЭЭГ была статистически значимо больше при закрытых глазах, чем при открытых»

Оценивая работу в целом, следует отметить, что диссертация Пономарева Валерия Александровича «Скрытые источники

электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Получены новые научные результаты, которые имеют существенное значение для понимания природы генеза ЭЭГ и вызванных потенциалов мозга человека.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов

Полученные автором результаты достоверны, статистическая обработка и анализ данных проведены корректно, выводы и заключения обоснованы. Автореферат соответствует основному содержанию диссертации. Основные материалы диссертации достаточно полно отражены в 31 статье, опубликованных в рецензируемых журналах, включенных в перечень ВАК Минобрнауки РФ или входящих в базу данных Scopus и Web of Sciences. Результаты исследования обсуждались на 20 крупных международных и всероссийских съездах и конференциях.

Работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям по Положению о порядке присуждения ученых степеней (в ред. Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Пономарев Валерий Александрович заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности «Физиология-03.03.01».

Официальный оппонент

Профессор с возложенными обязанностями заведующего кафедрой высшей нервной деятельности и психофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» доктор биологических наук, профессор



Александров Александр Алексеевич

Почтовый адрес: 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9, литер А, Биологический факультет СПбГУ, кафедра высшей нервной деятельности и психофизиологии,
Тел. (812) 3289754

Личную копию А.А. Александрова завершено.
Документ подготовлен в порядке исполнения
трудовых обязанностей
Максимова И.К. Шолохова С.В. Шолохова

